Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For at få hjælp, ring venligst til 800-835-4709 eller 240-402-8010, lokalnummer 1. CBER Consumer Affairs Branch eller send en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge ROTARIX sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for ROTARIX.

ROTARIX (Rotavirusvaccine, levende, oral)
Suspension til oral brug
Førstegangsgodkendelse i USA: 2008

-----------------------------SENESTE STORE ÆNDRINGER ----------------------------

Dosering og administration (2.1, 2.2, 2.3) xx/xxxx

--------------------------- INDIKATIONER OG BRUG----------------------------

ROTARIX er en vaccine indiceret til forebyggelse af rotavirus gastroenteritis forårsaget af G1- og ikke-G1-typer (G3, G4 og G9). ROTARIX er godkendt til brug hos spædbørn fra 6 uger og op til 24 uger. (1)

-----------------------DOSERING OG ADMINISTRATION----------------------

KUN TIL ORAL BRUG.

ROTARIX leveres som enten:

- Hætteglas og oral doseringsapplikator: Hætteglasset indeholder den frysetørrede vaccinekomponent, og den orale doseringsapplikator indeholder fortyndingsmiddel. Indholdet af hætteglasset skal rekonstitueres med fortyndingsmidlet for at danne ROTARIX før administration (2.1), eller
- Kun til oral doseringsapplikator: Den orale doseringsapplikator indeholder ROTARIX og kræver IKKE rekonstituering eller fortynding før brug. (2.1)

Skema

- Giv den første dosis til spædbørn fra 6 ugers alderen. (2.3)
- Administrer anden dosis efter et interval på mindst 4 uger og op til 24 uger gammel. (2.3)

-------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER---------------------

Suspension til oral brug.

- Hætteglas og oral doseringsapplikator: en enkelt dosis er 1 ml. (3)
- Kun til oral doseringsapplikator: en enkelt dosis er 1,5 ml. (3)

------------------------------ KONTRAINDIKATIONER ------------------------------

- En dokumenteret historie med overfølsomhed over for vaccinen eller andre komponent i vaccinen. (4.1, 11)
- Tidligere ukorrigeret medfødt misdannelse i mave-tarmkanalen, der ville prædisponere spædbarnet for invagination. (4.2)
- Tidligere invagination. (4.3)
- Tidligere alvorlig kombineret immundefektsygdom (SCID). (4.4, 6.2)

----------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER ----- ...

- Hætterne på de præfyldte orale doseringsapplikatorer indeholder naturgummilatex, som kan forårsage allergiske reaktioner. (5.1)
- Administration af ROTARIX til spædbørn, der lider af akut diarré eller opkastning, bør udskydes. Sikkerheden og effektiviteten af ROTARIX hos spædbørn med kroniske mave-tarmlidelser er ikke blevet evalueret. (5.2)
- Sikkerheden og effektiviteten af ROTARIX hos spædbørn med kendte primære eller sekundære immundefekter er ikke blevet fastslået. (5.3)
- I et postmarketingstudie blev der observeret tilfælde af invagination i tidsmæssig sammenhæng inden for 31 dage efter den første dosis ROTARIX, med en klyngedannelse af tilfælde i de første 7 dage. (5,5, 6,2)

------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------

Almindelige (ÿ5%) anmodede bivirkninger omfattede uro/irritabilitet, hoste/løbende næse, feber, appetitløshed og opkastning. (6.1)

For at indberette MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt GlaxoSmithKline på 1-888-825-5249 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

Se 17 for PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION og FDA-godkendt patientmærkning.

Revideret: xx/xxxx

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 ROTARIX-præsentationer
2.2 Forberedelse og administration
2.3 Dosering og tidsplan
2.4 Spædbarnsmadning
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
4.1 Overfølsomhed
4.2 Medfødt misdannelse i mave-tarmkanalen
4.3 Intussusceptions historie
4.4 Alvorlig kombineret immundefektsygdom
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Latex
5.2 Mave-tarmlidelser
5.3 Ændret immunkompetence
5.4 Afskalning og transmission
5.5 Tarminvagination
5.6 Posteksponeringsprofylakse
6 BIVIRKNINGER
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Immunsuppressive terapier
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.4 Pædiatrisk brug
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme
12.2 Farmakodynamik
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Effektivitetsstudier
14.2 Effektivitet gennem to rotavirussæsoner
14.3 Effektivitet mod specifikke rotavirustyper
14.4 Immunogenicitet
14.5 Samtidig vaccineadministration
15 REFERENCER
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
16.1 Præsentation af ROTARIX hætteglas og oral doseringsapplikator
16.2 ROTARIX oral doseringsapplikator, præsentation
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

ROTARIX er indiceret til forebyggelse af rotavirus gastroenteritis forårsaget af G1- og ikke-G1-typer (G3, G4 og G9), når det administreres som en serie med 2 doser *[se Kliniske studier (14.3)].*
ROTARIX er godkendt til brug hos spædbørn i alderen 6 uger og op til 24 uger.

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Kun til oral brug.

2.1 ROTARIX-præsentationer

ROTARIX leveres i to former, en form til hætteglas og oral doseringsapplikator og en form kun til oral doseringsapplikator.

Præsentation af hætteglas og oral doseringsapplikator

Hætteglasset indeholder den frysetørrede vaccinekomponent, og doseringsapplikatoren indeholder fortyndingsmidlet. Hætteglassets indhold skal rekonstitueres med fortyndingsmidlet for at danne ROTARIX før administration.

Præsentation kun til oral doseringsapplikator

Den orale doseringsapplikator indeholder ROTARIX og kræver IKKE rekonstituering eller fortynding før brug.

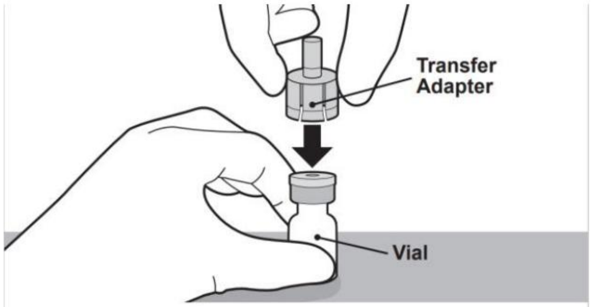
2.2 Forberedelse og administration

Præsentation af hætteglas og oral doseringsapplikator

Brug det medfølgende fortyndingsmiddel til at rekonstituere den frysetørrede vaccinekomponent til dannelse af ROTARIX. Efter rekonstituering administreres hver dosis på 1 ml oralt.

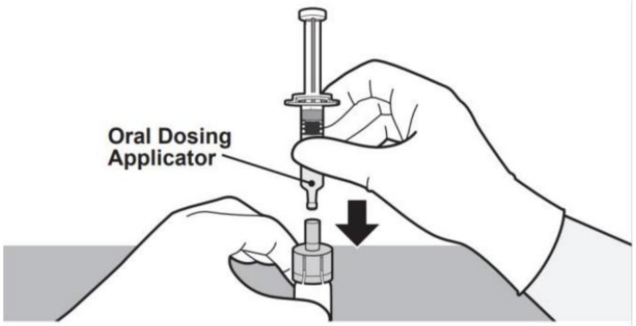
Se figur 1 for trin til forberedelse og administration.

Figur 1. Forberedelses- og administrationstrin for præsentation af hætteglas og oral doseringsapplikator

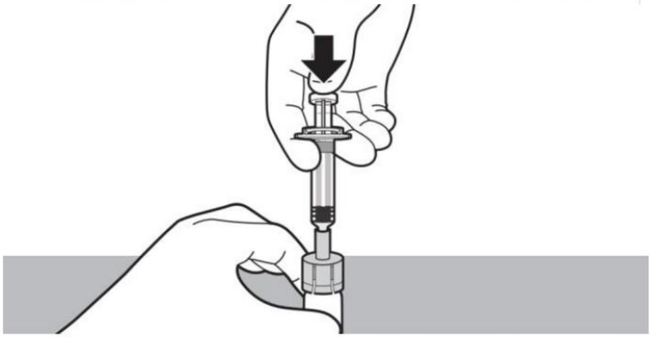


Remove vial cap and push transfer adapter onto vial (lyophilized vaccine component).

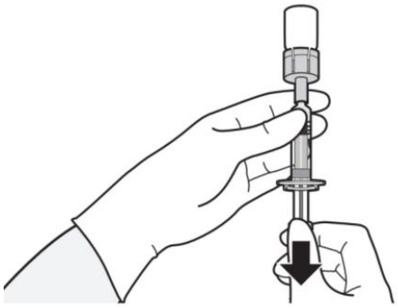
Machine Translated by Google



Shake diluent in oral dosing applicator. The diluent appears white and turbid. Connect oral dosing applicator to transfer adapter.

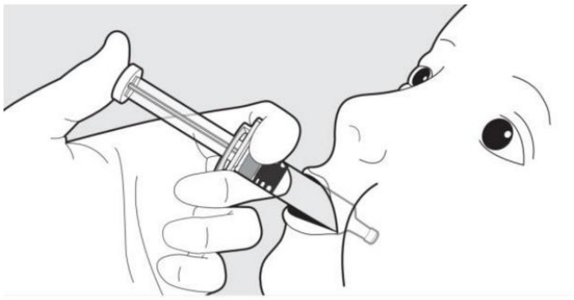


Push plunger of oral dosing applicator to transfer diluent into vial. After reconstitution, vaccine will appear white and turbid.

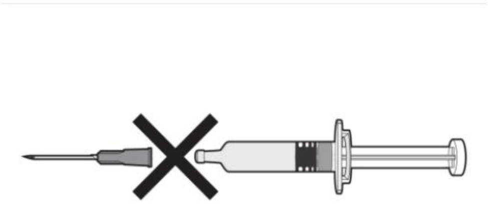


Withdraw vaccine into oral dosing applicator.

Twist to remove oral dosing applicator.



Oral administration only.



Do not use a needle with ROTARIX.
Do not inject.

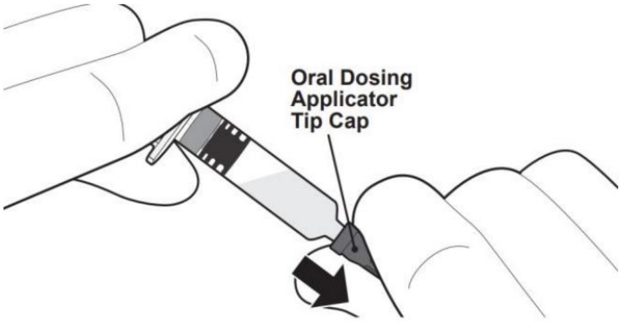
Kun til **oral** administration. Lad spædbarnet sidde i liggende stilling. Placer den orale doseringsapplikator mod den indvendige kind. Administrer hele indholdet af den orale dosering applikatoren i spædbarnets mund.

Præsentation kun til oral doseringsapplikator

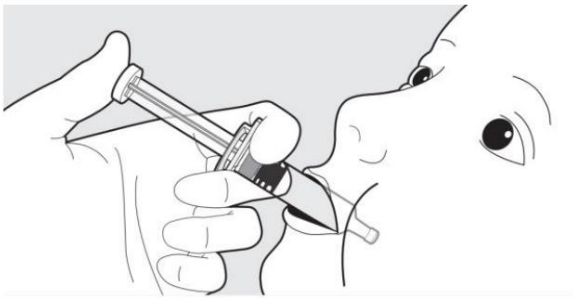
ROTARIX oral doseringsapplikator kræver IKKE rekonstituering eller fortynding før brug. Hver dosis på 1,5 ml administreres oralt.

Se figur 2 for trin til forberedelse og administration.

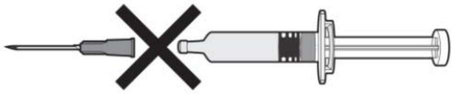
Figur 2. Forberedelses- og administrationstrin for oral doseringsapplikatorpræsentation



Remove the protective Tip Cap from the oral dosing applicator.
Vaccine appears clear and colorless.



Oral administration only.



Do not use a needle with ROTARIX.
Do not inject.

Kun til **oral administration.** Lad spædbarnet siddende i liggende stilling. Placer den orale doseringsapplikator mod den indvendige del af kinden. Administrer hele indholdet af den orale doseringsapplikatoren i spædbarnets mund.

2.3 Dosering og tidsplan

Vaccinationsserien består af to doser, der administreres **oralt.** Den første dosis bør gives til spædbørn fra 6-ugers alderen. Der bør være et interval på mindst 4 uger mellem den første og anden dosis. 2-dosisserien bør være afsluttet inden 24 uger.

alder.

Sikkerhed og effektivitet er ikke blevet evalueret, om ROTARIX blev administreret som den første dosis og en anden rotavirusvaccine blev administreret som den anden dosis eller omvendt.

I tilfælde af at spædbarnet spytter eller gylder det meste af vaccinedosen ud, kan en enkelt erstatningsdosis overvejes ved samme vaccinationsbesøg.

2.4 Spædbarnsfodring

Amning var tilladt i kliniske studier. Der var ingen beviser for, at amning reducerede beskyttelsen mod rotavirus-gastroenteritis, som ROTARIX ydede.

Der er ingen begrænsninger på spædbarnets væskeindtag, herunder modermælk, hverken før eller efter vaccination med ROTARIX.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

Suspension til oral brug

• Hætteglas og oral doseringsapplikator: efter rekonstituering er en enkelt dosis 1 ml.

• Kun til oral doseringsapplikator: en enkelt dosis er 1,5 ml.

Machine Translated by Google

4 KONTRAINDIKATIONER

4.1 Overfølsomhed

En påvist historie med overfølsomhed over for nogen af vaccinens komponenter.

Spædbørn, der udvikler symptomer, der tyder på overfølsomhed efter at have modtaget en dosis ROTARIX, bør ikke modtage yderligere doser af ROTARIX.

4.2 Medfødt misdannelse i mave-tarmkanalen

Spædbørn med en historie med ukorrigeret medfødt misdannelse i mave-tarmkanalen (såsom Meckels divertikel), der ville prædisponere spædbarnet for invagination, bør ikke modtage ROTARIX.

4.3 Historien om invagination

Spædbørn med tidligere invagination bør ikke gives ROTARIX *[se Advarsler og forholdsregler (5.5)].* Efter markedsføring er der rapporteret om invagination, der resulterer i død efter en anden dosis, efter at der har været tilfælde af invagination efter den første dosis *[se Bivirkninger (6.2)].*

4.4 Alvorlig kombineret immundefektsygdom

Spædbørn med svær kombineret immundefektsygdom (SCID) bør ikke modtage ROTARIX. Der er rapporteret om gastroenteritis efter markedsføring, herunder svær diarré og langvarig udskillelse af vaccinevirus, hos spædbørn, der fik levende, orale rotavirusvacciner og senere blev identificeret som havende SCID *[se Bivirkninger (6.2)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Latex

Hætterne på de præfyldte orale doseringsapplikatorer indeholder naturgummilatex, som kan forårsage allergiske reaktioner.

5.2 Mave-tarmlidelser

Administration af ROTARIX bør udskydes hos spædbørn, der lider af akut diarré eller opkastning.

Sikkerheden og effektiviteten af ROTARIX hos spædbørn med kroniske mave-tarmlidelser er ikke blevet evalueret. *[Se Kontraindikationer (4.2).]*

5.3 Ændret immunkompetence

ROTARIX' sikkerhed og effekt hos spædbørn med kendte primære eller sekundære immundefekter, herunder spædbørn med human immundefektvirus (HIV), spædbørn i immunsuppressiv behandling eller spædbørn med maligne neoplasmer, der påvirker knoglemarven eller lymfesystemet, er ikke blevet fastslået.

Machine Translated by Google

5.4 Afskalning og transmission

Rotavirusudskillelse i afføringen sker efter vaccination med maksimal udskillelse omkring dag 7 efter dosis 1.

Et klinisk forsøg viste, at vaccinerede overfører vaccinevirus til raske seronegative kontakter *[se Klinisk Farmakologi (12.2)].*

Potentialet for overførsel af vaccinevirus efter vaccination bør vejes op mod muligheden for at pådrage sig og overføre naturlig rotavirus. Forsigtighed tilrådes, når man overvejer at administrere ROTARIX til personer med immundefekte nære kontakter, såsom personer med maligniteter, primær immundefekt eller personer, der modtager immunsuppressiv behandling.

5,5 Tarminvagination

Efter administration af en tidligere godkendt oral levende rhesus rotavirus-baseret vaccine blev der observeret en øget risiko for invagination.1 Risikoen for invagination med ROTARIX blev evalueret i et randomiseret, placebokontrolleret sikkerhedsstudie (inklusive 63.225 spædbørn) udført i Latinamerika og Finland før godkendelse. Der blev ikke observeret nogen øget risiko for invagination i dette kliniske forsøg efter administration af ROTARIX sammenlignet med placebo. *[Se Bivirkninger (6.1).]*

I et observationsstudie efter markedsføring udført i Mexico blev der observeret tilfælde af invagination i tidsmæssig sammenhæng inden for 31 dage efter den første dosis ROTARIX, med en klyngedannelse af tilfælde i de første 7 dage. *[Se Bivirkninger (6.2).]*

Andre observationsstudier efter markedsføring udført i Brasilien og Australien tyder også på en øget risiko for invagination inden for de første 7 dage efter den anden dosis ROTARIX.2,3 *[Se Bivirkninger (6.2).]*

I verdensomspændende passiv postmarketingovervågning er der rapporteret tilfælde af invagination i tidsmæssig forbindelse med ROTARIX *[se Bivirkninger (6.2)].*

5.6 Posteksponeringsprofylakse

Sikkerheden og effektiviteten af ROTARIX, når det administreres efter eksponering for rotavirus, er ikke blevet evalueret.

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

Machine Translated by Google

Der findes to formuleringer af ROTARIX: en rekonstitueret frysetørret formulering (leveres i et hætteglas og en oral doseringsapplikator) og en flydende formulering (leveres kun i en oral doseringsapplikator) *[se beskrivelse (11)].* Sikkerhedsdata indsamlet for hver formulering er relevante for den anden, fordi hver indeholder den samme levende, svækkede rotavirusstamme og er fremstillet ved hjælp af en lignende proces.

Almindelige (ÿ5%) anmodede bivirkninger omfattede uro/irritabilitet, hoste/løbende næse, feber, appetitløshed og opkastning.

Opfordrede bivirkninger, uopfordrede bivirkninger, alvorlige bivirkninger (SAE'er) og tilfælde af invagination blev indsamlet i 7 kliniske studier (studie 1 til 7; NCT00729001, NCT00385320, NCT00429481, NCT00757770, NCT00140686, NCT00169455, NCT00137930). Tilfælde af intussusception og alvorlige bivirkninger blev indsamlet i et yderligere stort sikkerhedsstudie (studie 8; NCT00140673), der sammenlignede ROTARIX (rekonstitueret frysetørret formulering) med placebo. Anmodede bivirkninger, uopfordrede bivirkninger og alvorlige bivirkninger blev indsamlet i 3 kliniske studier (studie 9 til 11; NCT02914184, NCT03207750, NCT03954743), der sammenlignede de to ROTARIX-formuleringer.

Erfaring med kliniske forsøg med ROTARIX (rekonstitueret frysetørret formulering)

Studierne 1 til 8 evaluerede i alt 71.209 spædbørn, der fik ROTARIX (n = 36.755) eller placebo (n = 34.454). Racefordelingen i disse studier var som følger: Latinamerikanere 73,4 %, hvide 16,2 %, sorte 1,0 % og andre 9,4 %; 51 % var mænd.

Ønskede bivirkninger: I 7 kliniske studier (studie 1 til 7) blev detaljerede sikkerhedsoplysninger indsamlet af forældre/værger i 8 på hinanden følgende dage efter vaccination med ROTARIX (dvs. vaccinationsdagen og de næste 7 dage). Der blev udfyldt et dagbogskort for at registrere uro/irritabilitet, hoste/løbende næse, spædbarnets temperatur, appetitløshed, opkastning eller diarré dagligt i den første uge efter hver dosis ROTARIX eller placebo.
Bivirkninger forekom med lignende hyppighed blandt modtagere af ROTARIX og placebo (tabel 1).

Machine Translated by Google

Tabel 1. Oplyste bivirkninger inden for 8 dage efter dosis 1 og 2 af ROTARIX eller placebo (total vaccineret kohorte)

	Dosis 1		Dosis 2	
Bivirkning	ROTARIX n = 3,284 %	Placebo n = 2,013 %	ROTARIX n = 3.201 %	Placebo n = 1.973 %
Psykisk irritabilitet	52	52	42	42
Hoste/løbende næse	28	30	31	33
Feber	25	33	28	34
Tab af appetit	25	25	21	21
Opkastning	13	11	8	8
Diarre	4	3	3	3

Samlet vaccineret kohorte = Alle vaccinerede spædbørn, for hvilke der var tilgængelige sikkerhedsdata.

n = Antal spædbørn, for hvilke mindst ét symptomark blev udfyldt.

a Defineret som at græde mere end normalt.

[b] Data ikke indsamlet i 1 ud af 7 studier; Dosis 1: ROTARIX n = 2.583; placebo n = 1.897; Dosis 2: ROTARIX n = 2.522; placebo n = 1.863.

c Defineret som temperatur ÿ100,4°F (ÿ38,0°C) rektalt eller ÿ99,5°F (ÿ37,5°C) oralt.

[d] Defineret som at spise mindre end normalt.

Uopfordrede bivirkninger: Spædbørn blev overvåget for uopfordrede alvorlige og ikke-seriøse hændelser.

der forekom i 31-dages perioden efter vaccination i 7 kliniske studier (studie 1 til 7).
Følgende bivirkninger forekom med en statistisk højere incidens (95 % konfidensinterval [CI] for relativ risiko [RR] eksklusive 1) blandt modtagere af ROTARIX (n = 5.082) sammenlignet med placebomodtagere (n = 2.902): irritabilitet (ROTARIX 11,4 %, placebo 8,7 %) og luft i maven (ROTARIX 2,2 %, placebo 1,3 %).

Alvorlige bivirkninger: Spædbørn blev overvåget for alvorlige bivirkninger, der opstod i 31-dages perioden efter vaccination i 8 kliniske studier (studier 1 til 8). Alvorlige bivirkninger forekom hos 1,7 % af modtagerne af ROTARIX (n = 36.755) sammenlignet med 1,9 % af placebomodtagerne.
(n = 34.454). Blandt placebomodtagere forekom diarré (placebo 0,07 %, ROTARIX 0,02 %), dehydrering (placebo 0,06 %, ROTARIX 0,02 %) og gastroenteritis (placebo 0,3 %, ROTARIX 0,2 %) med en statistisk højere incidens (95 % CI for RR eksklusive 1) sammenlignet med modtagere af ROTARIX.

Dødsfald: I løbet af hele forløbet af 8 kliniske studier (studie 1 til 8) var der 68 (0,19%) dødsfald efter administration af ROTARIX (n = 36.755) og 50 (0,15%) dødsfald efter placeboadministration (n = 34.454). Den mest almindeligt rapporterede dødsårsag efter vaccination var lungebetændelse, som blev observeret hos 19 (0,05%) modtagere af ROTARIX og 10
(0,03%) placebomodtagere (RR: 1,74, 95% CI: 0,76, 4,23).

Tarminvagination: I et kontrolleret sikkerhedsstudie (studie 8) udført i Latinamerika og Finland, Risikoen for invagination blev evalueret hos 63.225 spædbørn (31.673 fik ROTARIX og 31.552 fik placebo). Spædbørn blev overvåget ved aktiv overvågning, herunder uafhængige, komplementære metoder (prospektiv hospitalsovervågning og forældrerapportering ved planlagte studiebesøg) til at identificere potentielle tilfælde af invagination inden for 31 dage efter vaccination og, i en delmængde på 20.169 spædbørn (10.159 fik ROTARIX og 10.010 fik placebo), op til et år efter den første dosis.

Der blev ikke observeret nogen øget risiko for invagination efter administration af ROTARIX inden for en periode på 31 dage efter enhver dosis, og forekomsten var sammenlignelig med placebogruppen efter en median på 100 dage (Tabel 2). I en delmængde på 20.169 spædbørn (10.159 fik ROTARIX og 10.010 fik placebo) fulgt op til et år efter dosis 1, var der 4 tilfælde af invagination med ROTARIX sammenlignet med 14 tilfælde af invagination med placebo (RR: 0,28 [95% CI: 0,10, 0,81]). Alle de spædbørn, der udviklede invagination, kom sig uden følgevirkninger.

Tabel 2. Tarminvagination og relativ risiko med ROTARIX sammenlignet med placebo

Bekræftede tilfælde af invagination	**ROTARIX n = 31.673** 6	**Placebo n = 31.552**
Inden for 31 dage efter diagnose efter enhver dosis		7
Relativ risiko (95 % CI)	0,85 (0,30, 2,42)	
Inden for 100 dage efter dosis 1a	9	16
Relativ risiko (95 % CI)	0,56 (0,25, 1,24)	

CI = Konfidensinterval.

a Median varighed efter dosis 1 (opfølgningsbesøg 30 til 90 dage efter dosis 2).

Blandt vaccinemodtagerne var der ingen bekræftede tilfælde af invagination inden for perioden 0 til 14 dagsperioden efter den første dosis (tabel 3), hvilket var perioden med højest risiko for den tidligere godkendte orale levende rhesus-rotavirus-baserede vaccine.[1]

Tabel 3. Tilfælde af invagination efter daginterval i forhold til dosis

Dagsinterval	**Dosis 1**		**Dosis 2**		**Enhver dosis**	
	ROTARIX n = 31.673	**Placebo n = 31.552**	**ROTARIX n = 29.616**	**Placebo n = 29.465**	**ROTARIX n = 31.673**	**Placebo n = 31.552**
0-7	0	0	2	0	2	0
8-14	0	0	0	2	0	2
15-21	1	1	2	1	3	2
22-30	0	1	1	2	1	3
I alt (0-30)	1	2	5	5	6	7

Machine Translated by Google

Kawasakis sygdom – resultater fra kontrollerede og ukontrollerede kliniske studier: Kawasakis sygdom er blevet rapporteret hos 18 (0,035%) modtagere af ROTARIX og 9 (0,021%) placebomodtagere fra 16 gennemførte eller igangværende kliniske forsøg (studierne 1 til 8; studierne 12 til 14, NCT00425737, NCT00346892, NCT00139347; Studie 15 til 17, NCT00197210 for de 3 studier; Studie 18 og 19, NCT00334607, NCT00382772). Ud af de 27 tilfælde forekom 5 efter ROTARIX i kliniske forsøg, der enten ikke var placebokontrollerede eller 1:1 randomiserede. I placebokontrollerede forsøg blev Kawasakis sygdom rapporteret hos 17 modtagere af ROTARIX og 9 placebomodtagere (RR: 1,71 [95 % CI: 0,71, 4,38]). Tre af de 27 tilfælde blev rapporteret inden for 30 dage efter vaccination: 2 tilfælde (ROTARIX = 1, placebo = 1) var fra placebokontrollerede forsøg (RR: 1,00 [95 % CI: 0,01, 78,35]), og ét tilfælde efter ROTARIX var fra en ikke-placebokontrolleret forsøg. Blandt modtagere af ROTARIX varierede tidspunktet for debut efter studiedosis fra 3 dage til 19 måneder.

Kliniske forsøg, der sammenligner de to ROTARIX-formuleringer

Sikkerheden af ROTARIX flydende formulering blev evalueret i 3 randomiserede kliniske studier. (Studie 9 til 11). I alt 4.223 spædbørn modtog ROTARIX (flydende formulering, n = 2.507; rekonstitueret frysetørret formulering, n = 1.716). Racefordelingen for disse 3 studier var som følger: Asiater 24,4 %, hvide 63,2 %, sorte eller afroamerikanere 5,1 % og andre 7,3 %; 49,7 % var mænd.

I studie 10, et studie med samtidig vaccineadministration udført i USA, fik 1.272 spædbørn ROTARIX (flydende formulering, n = 632; rekonstitueret frysetørret formulering, (n = 640). Racefordelingen i dette studie var som følger: Asiater 3,3 %, hvide 73,8 %, sorte eller afroamerikanere 11,9 % og andre 10,9 %; 51,5 % var mænd.

I studierne 9 til 11 blev de oplyste generelle bivirkninger (hoste/løbende næse, diarré, feber, irritabilitet/uro, appetitløshed og opkastning) registreret af forældrene på dagbogskort i løbet af de 8 dage efter hver vaccination (vaccinationsdagen og de 7 følgende dage). Uopfordrede bivirkninger blev vurderet inden for 31 dage efter hver vaccination (vaccinationsdagen og de 30 følgende dage). SAE'er blev vurderet indtil 6 måneder efter den sidste dosis.

Anmodede bivirkninger: I undersøgelse 10 blev anmodet om bivirkninger blandt modtagere af de to ROTARIX-formuleringer er præsenteret i tabel 4:

Machine Translated by Google

Tabel 4. Oplyste bivirkninger inden for 8 dage efter dosis 1 og 2 af ROTARIX (flydende eller rekonstitueret frysetørret formulering), Studie 10 Total vaccineret kohorte

	Dosis 1				Dosis 2			
	ROTARIX (Flydende Formulering) n = 632		ROTARIX (Rekonstitueret Frysetørret Formulering) n = 640		ROTARIX (Flydende Formulering) n = 607		ROTARIX (Rekonstitueret Frysetørret Formulering) n = 609	
Bivirkninger	Samlet %	G3%	Samlet %	G3%	Samlet %	G3%	Samlet %	G3%
Psykisk irritabilitet	70,9	9.2	71,6	8,8	72,5	13,7	70,1	11.8
Hoste/løbende næse	27.2	0,5	28.1	1.3	36,9	3,8	36,5	3.6
Feber	5.7	0,3	5.0	0,3	10,5	0,3	12.3	0,7
Tab af appetit	32,3	0,2	33,4	0,9	29,5	1.2	29.2	1.8
Opkastning	17.4	2,8	16.4	3.4	13,7	4.0	12,8	3.3
Diarré	6.2	0,2	5.6	0,8	5.6	0,5	4.3	0,3

G3 = Grad 3.

Samlet vaccineret kohorte = Alle vaccinerede spædbørn, for hvilke der var tilgængelige sikkerhedsdata.

n = Antal spædbørn, der fik den angivne dosis.

a Samlet set: Defineret som mere gråd end normalt. Grad 3: Gråd, der ikke kunne trøstes/ forhindrede normal aktivitet.

[b] Grad 3 hoste/løbende næse: hoste/løbende næse, der forhindrede daglig aktivitet.

c Samlet set: Defineret som temperatur ÿ100,4 °F (ÿ38,0 °C). Grad 3: Defineret som temperatur >103,1 F (>39,5 °C).

[d] Samlet set: Defineret som at spise mindre end normalt. Grad 3: Defineret som slet ikke at spise.

e Samlet: Defineret som 1 eller flere episoder med kraftig tømning af delvist fordøjet maveindhold ÿ1 time efter fodring inden for en dag. . Grad 3: ÿ3 episoder med opkastning/dag.

[f] Samlet set: Defineret som afgang af 3 eller flere løsere afføringer end normalt inden for en dag. Grad 3: ÿ6 løsere end normal afføring/dag.

Uopfordrede bivirkninger: Spædbørn blev overvåget for uopfordrede alvorlige og ikke-seriøse bivirkninger, der forekom i 31-dages perioden efter vaccination i studierne 9 til 11. Der var ingen bemærkelsesværdige forskelle i forekomsten og hyppigheden af uopfordrede bivirkninger mellem grupperne.

Alvorlige bivirkninger: I løbet af hele studie 9 til 11 forekom der alvorlige bivirkninger hos 4,7 % af modtagerne af ROTARIX flydende formulering (n = 2.507) sammenlignet med 4,4 % af modtagerne af ROTARIX rekonstitueret frysetørret formulering (n = 1.716).

Machine Translated by Google

I løbet af hele studie 9 til 11 var der 1 dødelig SAE (med diagnosen pludselig vuggedød) efter administration af ROTARIX flydende formulering (studie 10).
SAE'en blev vurderet som ikke årsagsmæssigt relateret til vaccinationen.

Blandt deltagerne i studierne 9 til 11 blev der rapporteret 2 tilfælde af invagination. Én forsøgsperson fra studie 10 oplevede invagination 8 dage efter at have modtaget den anden dosis ROTARIX. (rekonstitueret frysetørret formulering). Hændelsen blev vurderet som muligvis relateret til ROTARIX. Én forsøgsperson fra studie 9 oplevede invagination 133 dage efter at have modtaget den anden dosis ROTARIX (flydende formulering); hændelsen blev ikke betragtet som relateret til ROTARIX. Begge forsøgspersoner blev indlagt på hospitalet, og resultatet af invaginationen blev rapporteret som værende i ro.

6.2 Erfaring efter markedsføring

Den tidsmæssige sammenhæng mellem vaccination med ROTARIX og invagination blev evalueret i et hospitalsbaseret aktivt overvågningsstudie, der identificerede spædbørn med invagination på deltagende hospitaler i Mexico. Ved hjælp af en selvkontrolleret case-seriemetode, [4] forekomsten af Tarminvagination i løbet af de første 7 dage efter modtagelse af ROTARIX og i løbet af 31-dagesperioden efter modtagelse af ROTARIX blev sammenlignet med en kontrolperiode. Kontrolperioden var fra fødsel til et år, eksklusive den prædefinerede risikoperiode (henholdsvis de første 7 dage eller de første 31 dage efter vaccination).

Over en 2-årig periode leverede de deltagende hospitaler sundhedsydelser til cirka 1 million spædbørn under 1 år. Blandt 750 spædbørn med invagination var den relative forekomst af invagination i 31-dages perioden efter den første dosis ROTARIX sammenlignet med kontrolperioden 1,96 (95,5 % CI: 1,46, 2,63)]; den relative forekomst af invagination i de første 7 dage efter den første dosis ROTARIX sammenlignet med kontrolperioden var 6,07 (95,5 % CI: 4,20, 8,63).

Det mexicanske studie tog ikke højde for alle medicinske tilstande, der kan prædisponere spædbørn for invagination. Resultaterne kan muligvis ikke generaliseres til amerikanske spædbørn, der har en lavere baggrundsrate af invagination end mexicanske spædbørn. Men hvis der findes en tidsmæssig stigning i risikoen for invagination efter ROTARIX af samme størrelsesorden som den, der observeres i det mexicanske studie, hos amerikanske spædbørn, anslås det, at der vil forekomme cirka 1 til 3 yderligere tilfælde af indlæggelser på grund af invagination pr. 100.000 vaccinerede spædbørn i USA inden for 7 dage efter den første dosis ROTARIX. I det første leveår er baggrundsraten for indlæggelser på grund af invagination i USA anslået til at være cirka 34 pr. 100.000 spædbørn.5

Andre observationsstudier efter markedsføring udført i Brasilien og Australien tyder også på en øget risiko for invagination inden for de første 7 dage efter den anden dosis ROTARIX.2,3

Data fra passiv postmarketingovervågning på verdensplan tyder på, at de fleste tilfælde af invagination rapporteret efter ROTARIX forekommer i 7-dages perioden efter den første dosis.

Machine Translated by Google

Følgende bivirkninger er blevet identificeret under brug af ROTARIX efter godkendelse. Da disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt at estimere deres hyppighed pålideligt eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccination.

Mave-tarmlidelser

Tarminvagination (inklusive død), tilbagevendende tarminvagination (inklusive død), hæmatokezia, gastroenteritis med udskillelse af vaccinevirus hos spædbørn med SCID.

Blod- og lymfesystemforstyrrelser

Idiopatisk trombocytopenisk purpura.

Vaskulære lidelser

Kawasakis sygdom.

Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet

Fejl og forsømmelser.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Immunsuppressive terapier

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (anvendt i større end fysiologiske doser), kan reducere immunresponset på ROTARIX. *[Se Advarsler og Forholdsregler (5.3).]*

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.4 Pædiatrisk brug

ROTARIX' sikkerhed og effektivitet hos spædbørn under 6 uger eller ældre end 24 uger er ikke blevet evalueret.

Effektiviteten af ROTARIX hos for tidligt fødte spædbørn er ikke fastslået. Sikkerhedsdata er tilgængelige hos for tidligt fødte spædbørn (ROTARIX = 134, placebo = 120) med en rapporteret gestationsalder på ÿ36 uger. Disse for tidligt fødte spædbørn blev fulgt for alvorlige bivirkninger i op til 30 til 90 dage efter dosis 2. Der blev observeret alvorlige bivirkninger hos 5,2% af modtagerne af ROTARIX sammenlignet med 5,0% af placebomodtagerne. Der blev ikke rapporteret dødsfald eller tilfælde af invagination i denne population.

11 BESKRIVELSE

ROTARIX (Rotavirusvaccine, levende, oral) til oral administration er en levende, svækket rotavirusvaccine udvundet af den humane 89-12-stamme, som tilhører G1P[8]-typen. Rotavirus
Vaccinestammen formeres på Vero-celler.

Machine Translated by Google

Der findes to formuleringer af ROTARIX: en rekonstitueret frysetørret formulering (leveres i et hætteglas og en oral doseringsapplikator) og en flydende formulering (leveres kun i en oral doseringsapplikator).

Formulering til hætteglas- og oral doseringsapplikatorpræsentation

Efter rekonstituering af den frysetørrede vaccinekomponent indeholder hver 1 ml dosis af ROTARIX-formuleringen til hætteglas og oral doseringsapplikator mindst 106,0 median cellekulturinfektiøs dosis (CCID50) af levende, svækket rotavirus.

Den frysetørrede vaccinekomponent i denne ROTARIX-formulering indeholder aminosyrer, dextran, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), sorbitol og sukrose. DMEM indeholder følgende ingredienser: natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumsulfat, ferri(III)nitrat, natriumdihydrogenphosphat, natriumpyruvat, D-glucose, koncentreret vitaminopløsning, L-cystin, L-tyrosin, aminosyreopløsning, L-glutamin, calciumchlorid og natriumhydrogencarbonat.

I fremstillingsprocessen anvendes materialer af svin. Svinecircovirus type 1 (PCV-1) findes i denne ROTARIX-formulering. PCV-1 er ikke kendt for at forårsage sygdom hos mennesker.

Den flydende fortyndingsvæske indeholder calciumcarbonat, sterilt vand og xanthan. Fortyndingsvæsken indeholder en syreneutraliserende komponent (calciumcarbonat) for at beskytte vaccinen under passage gennem maven og forhindre dens inaktivering på grund af det sure miljø i maven.

Denne ROTARIX-formulering fås i enkeltdosishætteglas med frysetørret vaccine, ledsaget af en præfyldt oral doseringsapplikator med flydende fortyndingsmiddel *[se Levering/ Opbevaring og håndtering (16)].* Spidserne på de præfyldte orale doseringsapplikatorer indeholder naturgummilatex; hætteglassenes propper er ikke lavet af naturgummilatex.

Denne ROTARIX-formulering indeholder ingen konserveringsmidler.

Formulering til oral doseringsapplikator (kun præsentation)

Hver dosis på 1,5 ml af ROTARIX-formuleringen, kun til oral dosering med applikator, indeholder mindst 106,0 CCID50 levende, svækket rotavirus.

Denne ROTARIX-formulering indeholder dinatriumadipat, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), sukrose og sterilt vand. DMEM indeholder følgende ingredienser: natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumsulfat, ferri(III)nitrat, natriumdihydrogenphosphat, natriumpyruvat, D-glucose, koncentreret vitaminopløsning, L-cystin, L-tyrosin, aminosyreopløsning, L-glutamin, calciumchlorid og natriumhydrogencarbonat.

Denne ROTARIX-formulering indeholder en syreneutraliserende komponent (dinatriumadipat) for at beskytte vaccinen under passage gennem maven og forhindre dens inaktivering på grund af det sure miljø i maven.

Machine Translated by Google

Denne ROTARIX-formulering fås i en enkeltdosis, præfyldt oral doseringsapplikator *[se Levering/ Opbevaring og håndtering (16)].* Spidserne på de præfyldte orale doseringsapplikatorer indeholder naturgummilatex.

Denne ROTARIX-formulering indeholder ingen konserveringsmidler.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Den nøjagtige immunologiske mekanisme, hvorved ROTARIX beskytter mod rotavirus-gastroenteritis, er ukendt *[se kliniske studier (14.4)].* ROTARIX indeholder en levende, svækket human rotavirus, der replikerer i tyndtarmen og inducerer immunitet.

12.2 Farmakodynamik

Afgivelse og transmission

Et prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev udført i Den Dominikanske Republik med tvillinger i samme husstand for at vurdere, om der sker transmission af vaccinevirus fra et vaccineret spædbarn til et ikke-vaccineret spædbarn (studie 20; NCT00396630). Et hundrede par raske tvillinger i alderen 6 til 14 uger (gestationsalder ÿ32 uger) blev randomiseret, hvor den ene tvilling skulle modtage ROTARIX (n = 100) og den anden tvilling skulle modtage placebo (n = 100). Tyve forsøgspersoner i hver arm blev ekskluderet af årsager som f.eks. forekomst af rotavirus-antistof ved baseline. Afføringsprøver blev indsamlet på dagen for eller dagen før hver dosis, samt 3 gange om ugen i 6 uger i træk efter hver dosis ROTARIX eller placebo. Transmission blev defineret som tilstedeværelsen af vaccinevirusstammen i enhver afføringsprøve fra en tvilling, der fik placebo.

Overført vaccinevirus blev identificeret hos 15 ud af 80 tvillinger, der fik placebo (18,8 % [95 % CI: 10,9, 29,0]). Den gennemsnitlige varighed af rotavirusudskillelsen var 10 dage hos tvillinger, der fik ROTARIX, sammenlignet med 4 dage hos tvillinger, der fik placebo, hvor vaccinevirusset blev overført. Hos de 15 tvillinger, der fik placebo, blev der ikke observeret nogen gastrointestinale symptomer relateret til overført vaccinevirus.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

ROTARIX er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller for nedsat fertilitet.

14 KLINISKE STUDIER

Der findes to formuleringer af ROTARIX: en rekonstitueret frysetørret formulering (leveres i et hætteglas og en oral doseringsapplikator) og en flydende formulering (leveres kun i en oral doseringsapplikator) *[se beskrivelse (11)].* Effektiviteten blev evalueret ved hjælp af

Machine Translated by Google

rekonstitueret frysetørret formulering *[se kliniske studier (14.1, 14.2, 14.3)].* Disse data er relevante for den flydende formulering, fordi begge formuleringer indeholder den samme levende, svækkede rotavirusstamme og er fremstillet ved hjælp af en lignende proces.

14.1 Effektivitetsstudier

Data, der viser ROTARIX' effekt i forebyggelsen af rotavirus-gastroenteritis, stammer fra 24.163 spædbørn randomiseret i to placebokontrollerede studier udført i 17 lande i Europa og Latinamerika (studie 5 og 8). I disse studier blev oral poliovaccine (OPV) ikke administreret samtidigt; dog kunne andre rutinemæssige børnevacciner administreres samtidigt.
Amning var tilladt i begge studier.

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev udført i 6 europæiske lande (Studie 5). I alt 3.994 spædbørn blev inkluderet i studiet til at modtage ROTARIX (n = 2.646) eller placebo (n = 1.348). Vaccine eller placebo blev givet til raske spædbørn som en serie med 2 doser, hvor den første dosis blev administreret oralt fra 6 til 14 ugers alderen, efterfulgt af en yderligere dosis administreret mindst 4 uger efter den første dosis. Serien med 2 doser var afsluttet ved 24 ugers alderen. For begge vaccinationsgrupper var 98,3 % af spædbørnene hvide og 53 % var drenge.

Den kliniske definition af rotavirus gastroenteritis var en episode med diarré (passage af 3 eller mere løs eller vandig afføring inden for en dag), med eller uden opkastning, hvor rotavirus blev identificeret i en afføringsprøve. Sværhedsgraden af gastroenteritis blev bestemt ved hjælp af et klinisk scoringssystem, Vesikari-skalaen, der vurderede varigheden og intensiteten af diarré og opkastning, intensiteten af feber, brug af rehydreringsterapi eller hospitalsindlæggelse for hver episode. Scorerne varierer fra 0 til 20, hvor højere scorer indikerer større sværhedsgrad. En episode af gastroenteritis med en score på 11 eller derover blev betragtet som alvorlig.6

Det primære effektmål var forebyggelse af enhver sværhedsgrad af rotavirus-gastroenteritis forårsaget af naturligt forekommende rotavirus fra 2 uger efter den anden dosis og frem til én rotavirussæson (ifølge protokol, ATP). Andre effektvurderinger omfattede forebyggelse af alvorlig rotavirus-gastroenteritis, som defineret af Vesikari-skalaen, og reduktioner i hospitalsindlæggelser på grund af rotavirus-gastroenteritis og all-cause gastroenteritis uanset formodet ætiologi. Der blev også udført analyser for at evaluere effekten af ROTARIX mod rotavirus-gastroenteritis blandt spædbørn, der fik mindst én vaccination (total vaccineret kohorte, TVC).

Effekten af ROTARIX mod enhver sværhedsgrad af rotavirus gastroenteritis i løbet af én rotavirussæson var 87,1 % (95 % CI: 79,6, 92,1); TVC-effekten var 87,3 % (95 % CI: 80,3, 92,0). Effekten mod svær rotavirus gastroenteritis i løbet af én rotavirussæson var 95,8 % (95 % CI: 89,6, 98,7); TVC-effekten var 96,0 % (95 % CI: 90,2, 98,8) (Tabel 5). Den beskyttende effekt af ROTARIX mod enhver sværhedsgrad af rotavirus gastroenteritis observeret umiddelbart efter administration af dosis 1 og før dosis 2 var 89,8 % (95 % CI: 8,9, 99,8).

Machine Translated by Google

Effekten af ROTARIX til at reducere antallet af hospitalsindlæggelser for rotavirus-gastroenteritis i løbet af én rotavirus-sæson var 100 % (95 % CI: 81,8, 100); effekten af TVC var 100 % (95 % CI: 81,7, 100). (Tabel 5). ROTARIX reducerede hospitalsindlæggelser for gastroenteritis af alle årsager uanset formodet ætiologi med 74,7 % (95 % CI: 45,5, 88,9).

Tabel 5. Effektvurdering af ROTARIX gennem én rotavirussæson

	Ifølge Protokolla		**Samlet vaccineret kohorteb**	
	ROTARIX	**Placebo**	**ROTARIX**	**Placebo**
Spædbørn i kohorte	**n = 2.572**	**n = 1.302**	**n = 2.646**	**n = 1.348**
Tilfælde af gastroenteritis				
Enhver alvorlighedsgrad	24	94	26	104
Severec	5	60	5	64
Effektivitetsestimat mod RV GE				
Enhver alvorlighedsgrad	87,1 %		87,3%d	
(95% KI)	d (79,6, 92,1)		(80,3, 92,0)	
Severec	95,8 %		96,0%d	
(95% KI)	d (89,6, 98,7)		(90,2, 98,8)	
Tilfælde af hospitalsindlæggelse på grund af RV GE	0	12	0	12
Effektivitet i reduktion af hospitalsindlæggelser på grund af RV GE	100%d		100%d	
(95% KI)	(81,8, 100)		(81,7, 100)	

RV GE = Rotavirus gastroenteritis; CI = Konfidensinterval.

[a] ATP-analysen inkluderer alle spædbørn i effektkohorten, der modtog to doser vaccine i henhold til randomisering.

[b] TVC-analysen inkluderer alle spædbørn i effektkohorten, der modtog mindst én dosis vaccine eller placebo.

[c] Svær gastroenteritis defineret som ÿ11 på Vesikari-skalaen.

[d] Statistisk signifikant versus placebo (*P* <0,001).

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev udført i 11 lande i Latinamerika og Finland (studie 8). I alt 63.225 spædbørn modtog ROTARIX (n = 31.673) eller placebo (n = 31.552). En effektundergruppe af disse spædbørn bestående af 20.169 spædbørn fra Latinamerika modtog ROTARIX (n = 10.159) eller placebo (n = 10.010). Vaccine eller placebo blev givet til raske spædbørn som en serie med 2 doser, hvor den første dosis blev administreret oralt fra 6 til 13 ugers alderen efterfulgt af en yderligere dosis administreret mindst 4 uger efter den første dosis. Serien med 2 doser var afsluttet ved 24 ugers alderen. For begge vaccinationsgrupper var den racemæssige fordeling af effektundergruppen som følger: Latinamerikaner 85,8 %, Hvide 7,9 %, Sorte

1,1% og de øvrige 5,2%; 51% var mænd.

Machine Translated by Google

Den kliniske definition af svær rotavirus gastroenteritis var en episode med diarré (3 eller flere løse eller vandige afføringer inden for en dag), med eller uden opkastning, hvor Rotavirus blev identificeret i en afføringsprøve, hvilket krævede hospitalsindlæggelse og/eller rehydreringsbehandling svarende til Verdenssundhedsorganisationens (WHO) plan B (oral rehydreringsbehandling) eller plan C (intravenøs rehydreringsbehandling) på et medicinsk anlæg.

Det primære effektmål var forebyggelse af alvorlig rotavirus-gastroenteritis forårsaget af naturligt forekommende rotavirus fra 2 uger efter den anden dosis og til et år (ATP).
Der blev udført analyser for at evaluere effekten af ROTARIX mod svær rotavirus gastroenteritis hos spædbørn, der havde fået mindst én vaccination (TVC). Reduktionen af hospitalsindlæggelser på grund af rotavirus gastroenteritis blev også evalueret (ATP).

Effekten af ROTARIX mod svær rotavirus-gastroenteritis i løbet af et år var 84,7 % (95 % CI: 71,7, 92,4); TVC-effekten var 81,1 % (95 % CI: 68,5, 89,3) (Tabel 6).

Effekten af ROTARIX til at reducere antallet af hospitalsindlæggelser for rotavirus gastroenteritis i løbet af et år var 85,0 % (95 % CI: 69,6, 93,5); TVC-effekten var 80,8 % (95 % CI: 65,7, 90,0) (Tabel 6).

Tabel 6. Effektvurdering af ROTARIX over et år

Spædbørn i kohorte	**Ifølge Protokol[a]**		**I alt vaccinerede Kohorte[b]**	
	ROTARIX n = 9.009	**Placebo n = 8.858**	**ROTARIX n = 10.159**	**Placebo n = 10.010**
Tilfælde af gastroenteritis Alvorlig	12	77	18	94
Effektivitetsestimat mod RV GE Alvorlig (95% KI)	84,7%[c] (71,7, 92,4)		81,1%[c] (68,5, 89,3)	
Tilfælde af indlæggelse pga. RV GE	9	59	14 72	
Effektivitet i reduktion af hospitalsindlæggelser på grund af RV GE (95% KI)	85,0% [c] (69,6, 93,5)		80,8%[c] (65,7, 90,0)	

RV GE = Rotavirus gastroenteritis; CI = Konfidensinterval.

[a] ATP-analysen inkluderer alle spædbørn i effektkohorten, der modtog to doser vaccine i henhold til randomisering.

[b] TVC-analysen inkluderer alle spædbørn i effektkohorten, der modtog mindst én dosis vaccine eller placebo.

c Statistisk signifikant versus placebo (*P* <0,001).

Machine Translated by Google

14.2 Effektivitet gennem to rotavirussæsoner

Effekten af ROTARIX, der varede ved i to rotavirussæsoner, blev evalueret i to studier.

I det europæiske studie (studie 5) var effekten af ROTARIX mod enhver sværhedsgrad af rotavirus gastroenteritis gennem to rotavirussæsoner 78,9 % (95 % CI: 72,7, 83,8). Effekten i forebyggelsen af enhver sværhedsgrad af rotavirus gastroenteritis tilfælde, der kun forekom i den anden sæson efter vaccination, var 71,9 % (95 % CI: 61,2, 79,8). Effekten af ROTARIX mod svær rotavirus gastroenteritis gennem to rotavirussæsoner var 90,4 % (95 % CI: 85,1, 94,1). Effekten i forebyggelsen af svære rotavirus gastroenteritis tilfælde, der kun forekom i den anden sæson efter vaccination, var 85,6 % (95 % CI: 75,8, 91,9).

Effekten af ROTARIX til at reducere hospitalsindlæggelser for rotavirus gastroenteritis gennem to rotavirussæsoner var 96,0 % (95 % CI: 83,8, 99,5).

I det latinamerikanske studie (studie 8) var effekten af ROTARIX mod svær rotavirus-gastroenteritis i løbet af to år 80,5 % (95 % CI: 71,3, 87,1). Effekten i forebyggelsen af svære tilfælde af rotavirus-gastroenteritis, der kun forekom i løbet af det andet år efter vaccination, var 79,0 % (95 % CI: 66,4, 87,4). Effekten af ROTARIX i reduktionen af hospitalsindlæggelser for rotavirus-gastroenteritis i løbet af to år var 83,0 % (95 % CI: 73,1, 89,7).

Effekten af ROTARIX ud over den anden sæson efter vaccination blev ikke evalueret.

14.3 Effektivitet mod specifikke rotavirustyper

Den typespecifikke effekt mod enhver sværhedsgrad og alvorlig rotavirus-gastroenteritis forårsaget af G1P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8] og kombinerede ikke-G1 (G2, G3, G4, G9) typer var statistisk signifikant over et år. Derudover var den typespecifikke effekt mod enhver sværhedsgrad og alvorlig rotavirus-gastroenteritis forårsaget af G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] og kombinerede ikke-G1 (G2, G3, G4, G9) typer statistisk signifikant over to år (Tabel 7).

Machine Translated by Google

Tabel 7. Typespecifik effekt af ROTARIX mod enhver sværhedsgrad og alvorlig rotavirus gastroenteritis (i henhold til protokol)

Type identificeret a	Gennem én rotavirussæson			Gennem to rotavirus-sæsoner		
	Antal tilfælde			Antal tilfælde		
	ROTARIX n = 2.572	Placebo n = 1.302	% Effektivitet (95 % KI)	ROTARIX n = 2.572	Placebo n = 1.302	% Effektivitet (95 % KI)
Enhver sværhedsgrad						
G1P[8]	4	46	95,6%b (87,9, 98,8)	18	89c,d	89,8%b (82,9, 94,2)
G2P[4]	3	4[c]	NS	14	17c	58,3%b (10,1, 81,0)
G3P[8]	1	5	89,9%b (9,5, 99,8)	3	10	84,8%b (41,0, 97,3)
G4P[8]	3	13	88,3%b (57,5, 97,9)	6	18	83,1%b (55,6, 94,5)
G9P[8]	13	27	75,6%b (51,1, 88,5)	38	71 dage	72,9%b (59,3, 82,2)
Kombineret ikke-G1 (G2, G3, G4, G9, G12) typese	20	49	79,3%b (64,6, 88,4)	62	116	72,9%b (62,9, 80,5)
Alvorlig						
G1P[8]	2	28	96,4%b (85,7, 99,6)	4	57	96,4%b (90,4, 99,1)
G2P[4]	1	2[c]	NS	2	7[c]	85,5%b (24,0, 98,5)
G3P[8]	0	5	100%b (44,8, 100)	1	8	93,7%b (52,8, 99,9)
G4P[8]	0	7	100%b (64,9, 100)	1	11	95,4%b (68,3, 99,9)
G9P[8]	2	19	94,7%b (77,9, 99,4)	13	44 dage	85,0%b (71,7, 92,6)
Kombinerede ikke-G1 (G2, G3, G4, G9, G12) typer	3	33	95,4%b (85,3, 99,1)	17	70	87,7%b (78,9, 93,2)

CI = Konfidensinterval; NS = Ikke signifikant.

a Statistiske analyser udført efter G-type; hvis mere end én rotavirustype blev påvist i en episode med rotavirus gastroenteritis, blev episoden talt i hver af de påviste rotavirustypekategorier.

[b] Statistisk signifikant versus placebo *(P* <0,05).

c P-genotypen kunne ikke typebesværes for én episode.

[d] P[8]-genotypen blev ikke påvist i én episode.

[e] To tilfælde af G12P[8] blev isoleret i anden sæson (et i hver gruppe).

14.4 Immunogenicitet

Der er ikke fastslået en sammenhæng mellem antistofresponser på rotavirusvaccination og beskyttelse mod rotavirus-gastroenteritis. Serokonversion blev defineret som forekomsten af anti-rotavirus IgA-antistoffer (koncentration ÿ20 U/ml) efter vaccination i serum hos spædbørn, der tidligere var negative for rotavirus.

I 2 sikkerheds- og effektstudier (studie 5 og 8) serokonverterede 86,5 % af 787 modtagere af ROTARIX rekonstitueret frysetørret formulering en til to måneder efter en serie med 2 doser, sammenlignet med 6,7 % af 420 placebomodtagere, og 76,8 % af 393 modtagere af ROTARIX rekonstitueret frysetørret formulering sammenlignet med 9,7 % af 341 placebomodtagere.

Immunogeniciteten af en 2-dosis serie af ROTARIX flydende formulering blev evalueret i studie 9. Dette studie sammenlignede serokonverteringsrater og geometriske middelkoncentrationer (GMC'er) efter administration af ROTARIX flydende formulering (n = 984) eller ROTARIX rekonstitueret frysetørret formulering (n = 329). De primære analyser viste non-inferioritet af IgA-serokonverteringsrater og GMC'er 1 til 2 måneder efter vaccination for ROTARIX flydende formuleringsgruppen sammenlignet med ROTARIX rekonstitueret frysetørret formuleringsgruppe (nedre grænse for 95% CI for forskellen i serokonverteringsrater ÿ-10%; nedre grænse for 95% CI for GMC-forholdet ÿ0,67).

I studie 10, 3 måneder efter en serie med 2 doser, var procentdelen af forsøgspersoner med anti-rotavirus IgA-antistoffer (koncentration ÿ20 U/ml) sammenlignelig efter administration af ROTARIX.
flydende formulering (76,3 % af 417) og den rekonstituerede frysetørrede ROTARIX-formulering (78,9% af 426).

14.5 Samtidig vaccineadministration

I kliniske forsøg blev ROTARIX administreret samtidig med amerikansk godkendte og ikke-amerikansk godkendte lægemidler. godkendte vacciner. I et amerikansk studie med samtidig vaccineadministration (studie 18) med ROTARIX (rekonstitueret frysetørret formulering) hos 484 spædbørn var der ingen tegn på interferens i immunresponset på nogen af antigenerne, når PEDIARIX [difteri- og tetanustoksoider og acellulær pertussisadsorberet, hepatitis B (rekombinant) og inaktiveret poliovirusvaccine], en amerikansk godkendt 7-valent pneumokokkonjugatvaccine (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) og en amerikansk godkendt Haemophilus b-konjugatvaccine (Sanofi Pasteur SA) blev administreret samtidigt med ROTARIX sammenlignet med separat administration af ROTARIX.

I et studie med samtidig vaccineadministration (studie 10) hos 1.272 spædbørn blev der påvist non-inferioritet med hensyn til immunresponset på hvert af antigenerne i PEDIARIX, HIBERIX [Haemophilus b-konjugatvaccine (tetanustoksoidkonjugat)] og en amerikansk godkendt, 13-valent pneumokokkonjugatvaccine (Pfizer Inc.), når den blev administreret samtidig med

Machine Translated by Google

ROTARIX flydende formulering sammenlignet med samtidig administration af ROTARIX rekonstitueret frysetørret formulering.

15 REFERENCER

1. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS m.fl. Tarminvagination hos spædbørn, der får oral invagination. rotavirusvaccine. *N Engl J Med.* 2001;344:564-572.

2. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ m.fl. Risiko for invagination og sygdomsforebyggelse Associeret med rotavirusvacciner i Australiens nationale immuniseringsprogram. *CID.* 2013;57(10):1427-1434.

3. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM m.fl. Risiko for invagination og sundhedsmæssige fordele ved rotavirusvaccination i Mexico og Brasilien. *N Engl J Med.* 2011;364:2283-2292.

4. Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN m.fl. Caseserieanalyse for censurerede, forstyrrede eller begrænset eksponering efter hændelsen. *Biostatistik.* 2009;10(1):3–16.

5. Tate JE, Simonsen L, Viboud C m.fl. Tendenser i indlæggelser på grund af invagination blandt amerikanske spædbørn, 1993-2004: implikationer for overvågning af sikkerheden af det nye rotavirusvaccinationsprogram. *Pediatrics.* 2008;121:e1125-e1132.

6. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirussygdom hos finske børn: brug af numeriske scorer til Sværhedsgraden af diarréepisoder. *Scand J Infect Dis.* 1990;22:259-267.

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

16.1 Præsentation af ROTARIX hætteglas og oral doseringsapplikator

ROTARIX hætteglasset og den orale doseringsapplikator leveres som enkeltdosishætteglas med frysetørret vaccinekomponent, ledsaget af en præfyldt oral doseringsapplikator med flydende fortyndingsmiddel (1 ml) med en stempelprop og en overførselsadapter til rekonstitution.

Leveres som en ydre emballage med 10 doser (NDC 58160-854-52) indeholdende:

- Inderpakning med 10 hætteglas med frysetørret vaccinekomponent (NDC 58160-851-10)
    - o Enkelt hætteglas med frysetørret vaccinekomponent (NDC 58160-851-01)
- Oral doseringsapplikator af fortyndingsmiddel (NDC 58160-853-02) (10 applikatorer)

Opbevaring før rekonstitution

- Frysetørret vaccinekomponent i hætteglas: Opbevares køligt ved 2°C til 8°C (36°F til 46°F). **Beskyt hætteglassene mod lys.**
- Fortyndingsmiddel i orale doseringsapplikatorer: Opbevares køligt ved 2°C til 8°C (36°F til 46°F) eller ved en Kontrolleret stuetemperatur op til 25°C (77°F). **Må ikke fryses. Kassér, hvis fortyndingsmidlet har været frosset.**

Machine Translated by Google

Opbevaring efter rekonstitution

ROTARIX (hættetaske og oral doseringsapplikator) skal administreres inden for 24 timer efter rekonstituering. Efter rekonstituering opbevares den i køleskab ved 2°C til 8°C (36°F til 46°F) eller ved kontrolleret stuetemperatur op til 25°C (77°F). Kassér den rekonstituerede vaccine i en beholder til biologisk affald, hvis den ikke bruges inden for 24 timer. **Må ikke fryses. Kassér den rekonstituerede vaccine, hvis den er blevet har været frosset.**

16.2 ROTARIX oral doseringsapplikator, præsentation

ROTARIX oral doseringsapplikator leveres som en enkelt dosis på 1,5 ml i en præfyldt oral doseringsapplikator med stempelprop (NDC 58160-740-02) i en æske med 10 stk. (NDC 58160-740-21).

Opbevaring

Opbevares køligt ved 2°C til 8°C (36°F til 46°F). **Må ikke fryses. Kassér vaccinen, hvis den har været frosset. Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys.**

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Se FDA-godkendt patientmærkning (Patientinformation). Patientmærkningen findes som en afrivningsbar indlægsseddel i slutningen af denne komplette produktinformation.

Giv følgende oplysninger til forælderen eller værgen:

- Informer om de potentielle fordele og risici ved immunisering med ROTARIX, og om vigtigheden af at gennemføre vaccinationsserien.
- Informer om risikoen for bivirkninger, der har været tidsmæssigt forbundet med administration af ROTARIX eller andre vacciner, der indeholder lignende komponenter.
- Instruer i straks at rapportere tegn og/eller symptomer på invagination til deres læge. læge | sundhedsudbyder.
- Giv de vaccineinformationserklæringer, som kræves af den nationale børnebeskyttelsesmyndighed (National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986, der skal gives før immunisering. Disse materialer er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside (www.cdc.gov/vaccines).

ROTARIX, PEDIARIX og HIBERIX ejes af eller er licenseret til GSK-koncernen. De andre anførte mærker er varemærker, der ejes af eller er licenseret til deres respektive ejere, og de ejes ikke af eller er licenseret til GSK-koncernen. Producenterne af disse Mærker er ikke tilknyttet og støtter ikke GSK-gruppen af virksomheder eller dens produkter.

Machine Translated by Google

Fremstillet af **GlaxoSmithKline Biologicals**
Rixensart, Belgien, US Licens 1617
Distribueret af **GlaxoSmithKline**
Durham, NC 27701

©xxxx GSK-koncernen eller dennes licensgiver.

RTX:xxPI

RIV AF HER OG GIV INDLÆGSSEDLEN TIL PATIENTEN

Machine Translated by Google

PATIENTINFORMATION

ROTARIX (ROW-tah-rix)

Rotavirusvaccine, levende, oral

Hvad er ROTARIX?

ROTARIX er en vaccine, der beskytter dit barn mod en type virus (kaldet rotavirus), der kan forårsage slem diarré og opkastning.

Rotavirus kan forårsage diarré og opkastning, der er så slem, at dit barn mister for meget kropsvæske og skal på hospitalet.

Rotavirusvaccinen er en væske, der gives til din baby gennem munden. Det er ikke en injektion.

Hvem bør ikke tage ROTARIX?

Dit barn bør ikke få ROTARIX, hvis:

- han eller hun har haft en allergisk reaktion efter at have fået en dosis ROTARIX.
- han eller hun er allergisk over for nogen af indholdsstofferne i denne vaccine. En liste over indholdsstoffer kan findes på slutningen af denne indlægsseddel.
- en læge har fortalt dig, at dit barns fordøjelsessystem har en defekt (ikke er normalt).
- han eller hun har en historie med et alvorligt problem kaldet intussusception, der opstår, når en del af tarmen bliver blokeret eller snoet.
- han eller hun har svær kombineret immundefektsygdom (SCID), et alvorligt problem med hans/hendes immunsystemet.

Fortæl det til din læge, hvis din baby:

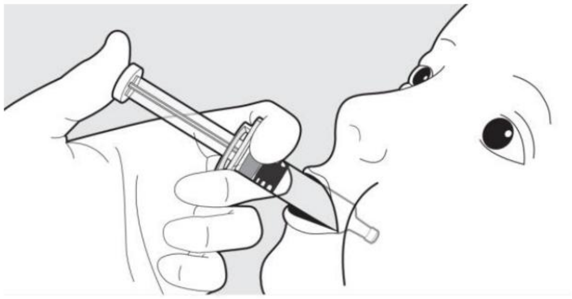
- er allergisk over for latex.
- har problemer med sit immunforsvar.
- har kræft.
- vil være i tæt kontakt med en person, der har problemer med sit immunforsvar eller er i behandling for kræft, da spredning af vaccinevirus til ikke-vaccinerede kontakter kan forekomme. Håndvask anbefales efter bleskift for at forhindre spredning af vaccinevirus.

Hvis dit barn har haft diarré og opkastning, kan din læge ønske at vente, før du giver dit barn en dosis ROTARIX.

Machine Translated by Google

Hvordan gives ROTARIX?

ROTARIX er en væske, der dryppes i din babys mund og synkes.



Oral administration **only.**

Din baby får den første dosis, når den er omkring 6 uger gammel.

Den anden dosis vil blive givet mindst 4 uger efter den første dosis (før 6 måneder).

Sørg for at planlægge tidspunktet for din babys anden dosis med lægen, da det er vigtigt, at din baby får begge doser ROTARIX, før din baby er 6 måneder gammel.

Lægen kan beslutte at give dit barn andre vacciner samtidig med ROTARIX.

Din baby kan blive fodret normalt efter at have fået ROTARIX.

Hvad er mulige bivirkninger ved ROTARIX?

De mest almindelige bivirkninger ved ROTARIX er:

- gråd
- kræsenhed
- hoste
- løbende næse
- feber
- tab af appetit
- opkastning.

Ring straks til din læge eller tag på skadestuen, hvis din baby oplever nogen af disse problemer efter at have fået ROTARIX, selvom det er flere uger siden den sidste vaccinedosis, da disse kan være tegn på et alvorligt problem kaldet invagination:

- voldsom opkastning
- slem diarré
- blodig afføring
- høj feber
- stærke mavesmerter (hvis din baby bringer sine knæ op mod brystet, mens den græder eller skriger).

Studier viste en øget risiko for invagination efter den første og anden dosis af vaccinen, især i de første 7 dage.

Siden FDA's godkendelse har Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) modtaget rapporter om spædbørn med invagination. Invagination forekom dage og nogle gange uger efter vaccination. Nogle spædbørn havde brug for hospitalsindlæggelse, operation i tarmene eller et særligt lavement for at behandle dette problem. Dødsfald som følge af invagination er forekommet.

Machine Translated by Google

Andre rapporterede bivirkninger omfatter: Kawasakis sygdom (en alvorlig tilstand, der kan påvirke hjertet; symptomer kan omfatte feber, udslæt, røde øjne, rød mund, hævede kirtler, hævede hænder og fødder, og hvis den ikke behandles, kan det føre til døden).

Tal med dit barns læge, hvis dit barn har problemer, der bekymrer dig.

Hvad er ingredienserne i ROTARIX?

Der findes to formuleringer af Rotarix, én der kræver, at din vaccinationsudbyder blander en frysetørret komponent med en flydende komponent, og én, der leveres som en væske, der ikke kræver blanding.

Din læge kan fortælle dig, hvilken formulering din baby vil få.

Formulering, der kræver blanding

Denne formulering af ROTARIX indeholder svækket human rotavirus.

Denne formulering af ROTARIX indeholder også calciumcarbonat, dextran, sorbitol, sukrose, aminosyrer, xanthan, Dulbeccos modificerede Eagle-medium (DMEM) og sterilt vand. Ingredienserne i DMEM er følgende: natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumsulfat, jern(III)nitrat, natriumdihydrogenphosphat, natriumpyruvat, D-glucose, koncentreret vitaminopløsning, L-cystin, L-tyrosin, aminosyreopløsning, L-glutamin, calciumchlorid og natriumhydrogencarbonat.

Porcin circovirus type 1 (PCV-1), en virus fundet hos svin, findes i denne formulering af ROTARIX. PCV-1 er ikke kendt for at forårsage sygdom hos mennesker.

Denne formulering af ROTARIX indeholder ingen konserveringsmidler.

Hætten på den pipette, der bruges til at give din baby ROTARIX, indeholder latex.

Formulering, der ikke kræver blanding

Denne formulering af ROTARIX indeholder svækket human rotavirus.

Denne formulering af ROTARIX indeholder også dinatriumadipat, sukrose, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) og sterilt vand. Ingredienserne i DMEM er følgende: natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumsulfat, jern(III)nitrat, natriumdihydrogenphosphat, natriumpyruvat, D-glucose, koncentreret vitaminopløsning, L-cystin, L-tyrosin, aminosyreopløsning, L-glutamin, calciumchlorid og natriumhydrogencarbonat.

Denne formulering af ROTARIX indeholder ingen konserveringsmidler.

Hætten på den pipette, der bruges til at give din baby ROTARIX, indeholder latex.

GSK

Fremstillet af **GlaxoSmithKline Biologicals**

Rixensart, Belgien, amerikansk licens 1617

Distribueret af **GlaxoSmithKline**

Durham, NC 27701

Varemærker ejes af eller er licenseret til GSK-koncernen.

©xxxx GSK-koncernen eller dennes licensgiver.

RTX:xxPIL

Denne patientinformation er godkendt af den amerikanske fødevare- og lægemiddelstyrelse (FDA).

Revideret: xx/xxxx